

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-145272

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)6月17日

C 07 D 237/04
401/12
403/122 3 7
2 0 97166-4C
6761-4C
6761-4C ※審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)⑮ 発明の名称 4, 5-ジヒドロ-6-(4-置換フェニル)-3(2H)-ピリ
ダジノン誘導体

⑯ 特 願 昭61-294575

⑰ 出 願 昭61(1986)12月9日

⑱ 発 明 者	塚 本	善 次	滋賀県神崎郡五箇荘町川並715
⑱ 発 明 者	小 瀬 木	幸 司	滋賀県甲賀郡水口町古城ヶ丘3-22
⑱ 発 明 者	竹 原	広 幸	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823-1
⑱ 発 明 者	石 塚	泰 博	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823-1
⑱ 発 明 者	浅 海	芳 夫	滋賀県甲賀郡甲西町菩提寺1491-66
⑱ 発 明 者	柳 沼	英 哉	滋賀県甲賀郡甲西町三雲2030-89
⑱ 発 明 者	佐 藤	誠	滋賀県守山市播磨田町166-4
⑱ 発 明 者	山 田	敏 廣	滋賀県守山市播磨田町280-43
⑰ 出 願 人	森下製薬株式会社		大阪府大阪市東区道修町4丁目29番地

最終頁に続く

Express Mail No. EF378134428US

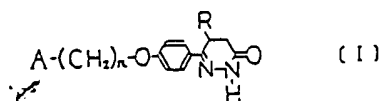
明 細 書

1. 発明の名称

4, 5-ジヒドロ-6-(4-置換フェニル)
-3(2H)-ピリダジノン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



(式中、Rは水素原子又は低級アルキル基を示す。

Aは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、

ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アセチル

基、ベンゾイル基、p-メトキシカルボニルフェ

ニル基、フタルイミド-1-イル基、3-フェニ

ルピリダジン-6-イル基、3-アニロピリダ

ジン-6-イル基、4-フェニル-1-オキソイ

ソキノリン-2-イル基、テトラゾール-5-イ

ル基、2-オキソベンズイミダゾール-1-イル

基、2-オキソベンズオキサゾール-1-イル基、

2-オキソベンズチアゾール-1-イル基、2-

n-オクテルチオペンズイミダゾール-1-イル

基、1-メチルヒダントイン-1-イル基又は3

-オキソフトラジン-2-イル基を示し、nは0

から12の整数を示す。)で表わされる4, 5-

ジヒドロ-6-(4-置換フェニル)-3(2

H)-ピリダジノン誘導体。

(2) 一般式(I)において、Rが水素原子であ

り、nが2から6の整数で表わされる特許請求の

範囲第1項記載の化合物。

(3) 一般式(I)において、Rが水素原子、A

がアミノ基であり、nが3から6の整数で表わさ

れる特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(4) 一般式(I)において、Rが水素原子、A

がアミノ基であり、nが4の整数で表わされる特

許請求の範囲第3項記載の化合物。

(5) 一般式(I)において、Rが水素原子、A

が2-オキソベンズオキサゾール-1-イル基を

示し、nが2又は3の整数で表わされる特許請求

の範囲第1項記載の化合物。

(6) 薬理学的に許容される塩の形態を有する特

許請求の範囲第4項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、抗血栓薬として有用な新規 4, 5-ジヒドロ-6-(4-置換フェニル)-3(2H₂)-ピリダジノン誘導体に関する。

〔従来の技術〕

特開昭50-93984、特開昭58-8015及び特開昭61-40270に本発明化合物と構造類似の4,5ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン誘導体が開示されている。

しかし、前記のいずれの公報にも本発明化合物
ないしその抗血栓作用について何ら示唆するこ
ろはない。

〔本発明が解決しようとする問題点〕

近年、高齢化社会が進むにつれて血栓症をはじめとする成人病の増加がクローズアップされてきており、特にこれらの疾患を抗血小板剤を用いて予防あるいは治療しようとする試みが注目されている。抗血小板剤としては、その作用機序から種々

基、ベンゾイル基、p-メトキシカルボニルフェニル基、フタルイシド-1-イル基、3-フェニルピリダジン-6-イル基、3-アニリノピリダジン-6-イル基、4-フェニル-1-オキシイソキノリン-2-イル基、テトラゾール-5-イル基、2-オキソベンズイミダゾール-1-イル基、2-オキソベンズチアゾール-1-イル基、2-n-オクテルチオベンズイミダゾール-1-イル基、1-メチルヒダントイン-1-イル基又は3-オキソフタラジン-2-イル基を示し、nは0から12の整数を示す。)で表わされる。

一般式〔I〕において、Rの低級アルキル基としては、メチル基、エチル基等が例示できる。nは好ましくは2から6の整数があげられる。

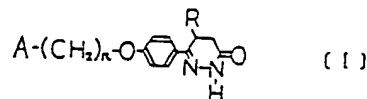
本発明の化合物〔I〕は、下記反応式で示す方法により容易に製造できる。

の薬剤が知られているが実際に臨床に应用されている薬剤は数少なく、必ずしも満足できるものではない。

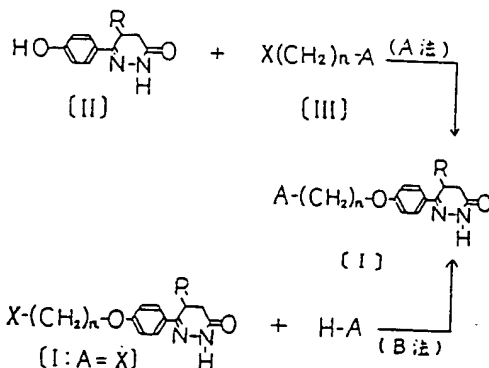
本発明者らは、種々の血栓症の予防或いは治療薬として安全性の高い優れた英効を示す化合物を得ることを目的に鋭意研究を重ねた。その結果、
4, 5-ジヒドロ-6-(4-置換フェニル)-
3(2H)-ピリダジノン誘導体のなかに所期の
目的を達成する優れた化合物を見出し、本発明
を完成した。

【問題点を解決するための手段】

本発明の 4, 5-ジヒドロ-6-(4-置換フェニル)-3(2H)-ピリダジノン誘導体は、一般式〔I〕



〔式中、Rは水素原子又は低級アルキル基を示す。
Aは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、
ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アセチル



〔式中、R、A、nは前記と同意義を示し、Xは
塩基、臭素又はヨウ素を示す。〕

すなわち、目的の化合物〔Ⅰ〕は、アニソールと対応するジカルボン酸無水物とのフリーデル・クラフト反応、次いで臭化水素酸によるエーテル結合の開裂、更にヒドラジンとの開裂反応によって得られる化合物〔Ⅱ〕とハロゲン化アルキルキル誘導体〔Ⅲ〕とを反応させて得ることができる（A法）。

また、一般式〔I〕においてAが窒素原子を含む前記例示のような複素環残基である化合物〔I〕

は、A法によって得られる化合物(I: A=X)と、それぞれ対応する複素塩化合物HAとの反応によっても製造できる(B法)。

これらの脱ハロゲン化水素反応は、塩基性化合物を脱ハロゲン化剤として用いて行なわれる。例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基があげられる。反応に用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド等の非プロトン性溶媒などがあげられる。反応温度は、通常室温〜200℃、好ましくは50〜150℃で行なわれ、反応時間は1〜30時間であるが、好ま

しくは1〜15時間である。化合物(II)とハロゲン化アルキル誘導体(III)、及び化合物(I: A=X)と複素塩化合物HAの使用割合は、特に限定されず広い範囲内で選択されるが、通常は前者に対して後者を等モル〜5倍モル使用され、好適には等モル〜2倍モル使用するのが有利である。

本発明化合物(I)を医薬として使用する場合、経口的にも非経口的にも投与することができる。化合物(I)の投与量は患者の年齢、体重、或いは疾患の程度などにより異なるが、通常1日当りの投与量は5〜2000mg、好ましくは10〜500mgである。

更に本発明の化合物(I)は、通常経口又は非経口投与に適した賦形剤との混合物の形で用いることもできる。このような賦形剤としては、例えば乳糖、ショ糖、カオリン、結晶セルロース、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウム、グルコース、タルク、塩化ナトリウム、レシチン、ゼラチン、ペクチン、植物油などをあげることができる。また、種々の剤型をとることができ、錠

剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤などの固形剤とすることができ、安定剤、湿潤化剤、乳化剤等の補助剤を含むものであってもよい。

次に本発明を実施例をあげて説明する。

(実施例1)

4, 5-ジヒドロ-6-(4-(3-クロロプロポキシ)フェニル)-3(2H)-ピリダジノン

4, 5-ジヒドロ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-3(2H)-ピリダジノン(M. V. Curran, A. Ross, J. Med. Chem., 17 (3), 273 (1974)) 1.9gと1-ブロム-3-クロロプロパン1.9g及び水酸化カリウム1.2gをイソプロパノール560mlと水70mlの混液に加え4時間還流した。減圧下に溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1N水酸化ナトリウム溶液、1N塩酸、水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をエタノール-エーテルから再結晶して融点120℃の黄色針状晶15.5g(収率58.1%)を得た。

元素分析 C₁₃H₁₀N₂O₂Clとして

理論値(%) : C, 58.54 ; H, 5.63 ; N, 10.51.

実測値(%) : C, 58.36 ; H, 5.54 ; N, 10.63.

IR ν_{max} cm⁻¹ : 1680 (C=O)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.18 (2H, g, J = 6 Hz, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.42 (2H, t, J = 7 Hz, C₄-H), 2.90 (2H, t, J = 7 Hz, C₅-H), 3.78 (2H, t, J = 6 Hz, -CH₂-Cl), 4.12 (2H, t, J = 6 Hz, -OCH₂-), 6.95 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 10.74 (1H, s, NH), Mass (m/z) : 266 (M⁺).

(実施例2)

4, 5-ジヒドロ-6-(4-シアノメトキシフェニル)-3(2H)-ピリダジノン

4, 5-ジヒドロ-6-(4-ヒドロキシフェニル)-3(2H)-ピリダジノン3.8g、クロルアセトニトリル1.5g、炭酸カリウム3gをジメチルホルムアミド50mlに加え、100℃、4

時間加熱攪拌した。以後実施例1と同様にして融点174~176℃の淡黄色針状晶1.2g(収率26.2%)を得た。

元素分析 $C_{13}H_{11}N_3O$,

理論値(X): C, 62.88; H, 4.80; N, 18.34

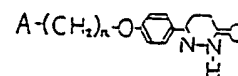
実測値(X): C, 62.69; H, 4.95; N, 18.66

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1665 (C=O)

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.44 (2H, t, $J=8Hz$, C₃-H), 2.94 (2H, t, $J=8Hz$, C₅-H), 5.17 (2H, s, -CH₂-), 7.08 (2H, d, $J=8Hz$, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J=8Hz$, Ar-H), 10.83 (1H, s, NH).

実施例2に従い、実施例3~19の化合物を合成した。得られた化合物及びその分析データを一括して第1表に記載する。なお、第1表中の実施例20、21、22、23、24の化合物は、実施例15、16、17、18、19の化合物を、それぞれガブリエル法に従ってヒドラジンヒドレート処理して得た。

第1表



実施例No	n	A	融点(°C)	IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} (C=O)
3	2	OH	217-219	1660
4	3	OH	169-171	1660
5	3	CN	155-158	1680
6	2	N(CH ₃) ₂	164-165	1665
7	2	N(C ₂ H ₅) ₂	88-89	1675
8	1	COCH ₃	164-165	1725 1665
9	1	CO-C ₆ H ₅	192-193	1680 1670
10	1		218-219	1700 1675
11	0		161-162	1665
12	0		210dec.	1645
13	0		133-135	1650

14	3		245-248	1645
15	2		225-228	1780 1720 1675
16	3		204-205	1770 1700 1670
17	4		193-195	1760 1710 1660
18	5		180-182	1760 1700 1670
19	6		162-163	1760 1705 1660
20	2	NH ₂	200-201	1670
21	3	NH ₂	195-196	1680
22	4	NH ₂	189-190	1665
23	5	NH ₂	169-170	1665
24	6	NH ₂	220-221	1640

〔実施例25〕

4, 5-ジヒドロ-6-(4-(3-(2-オキソベンズオキサゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3(2H)-ピリダジノン
4, 5-ジヒドロ-6-(4-(3-(3-クロロプロポキシ)フェニル)-3(2H)-ピリダジノン)2.7g, 2-ベンズオキサゾリノン1.5g, 炭酸カリウム1.7gをDMF50mlに加え、3時間加熱攪拌した。冷後、不溶物を除去、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解、1N水酸化ナトリウム溶液、1N塩酸、水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をエタノールより再結晶して融点178~180℃の無色針状晶1.8g(収率50%)を得た。

元素分析 $C_{20}H_{13}N_3O$ 、として

理論値(X): C, 65.75; H, 5.21; N, 11.51.

実測値(X): C, 65.91; H, 5.16; N, 11.34.

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1780 (C=O), 1680 (C=O)

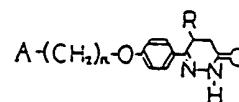
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.20 (2H,

q. $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 2.44 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, C_2-H), 2.88 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, C_3-H), 4.00 (2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.04 (2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 6.80 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, Ar-H), 7.0~7.3 (4H, m, Ar-H), 7.56 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, Ar-H), 10.72 (1H, s, N-H)

Mass (m/z) : 365 (M^+)

実施例25に従い、実施例26~38の化合物を合成した。得られた化合物及びその分析データを一括して第2表に記載する。

第2表



実施例 No.	n	R'	A	融点 ($^{\circ}\text{C}$)	IR ν_{max} cm^{-1} (C=O)
26	3	H		141-143	1660
27	3	H		244-245	1700 1665
28	2	H		222-224	1780 1670
29	3	CH_3		177-178	1750 1680
30	2	H		190-192	1760 1670
31	3	H		193-194	1780 1680
32	3	H		197-199	1660 1655

33	3	H		140-142	1680
34	3	H		124-125	1670
35	3	H		170-174	1670 1655
36	3	H		182-185	1670
37	3	H		150-162	1700 1660
38	3	H		192-193	1675

〔製剤例1〕

有効物質	50 mg
結晶セルロース	40 mg
コーンスターチ	40 mg
乳糖	150 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5 mg

上記混合物を通常の方法により打錠し、1錠中主薬50mgを含有する錠剤を作製する。

〔製剤例2〕

有効物質	50 mg
乳糖	100 mg
バレーショデンプン	50 mg
タルク	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

上記混合物を常法に従って造粒し、顆粒剤とする。

〔製剤例3〕

有効物質	5 mg
メタンスルホン酸	2 mg
塩化ナトリウム	3 mg
注射用蒸留水	1 ml

上記成分を常法に従って混合して1mlアンプルを調整する。

薬理実験

〔1〕血小板凝集抑制作用

本発明化合物の血小板凝集抑制作用をボーンの方法 (G. V. R. Born, Nature, 9

27-929頁(1962年))により測定した。

すなわち、クエン酸加ウサギ血液を採取し、遠心分離操作により血小板濃度の高い血漿(PRP)および血小板濃度の低い血漿(PPP)を得た。

ついで、ジメチルスルフォキシドに溶解した被検化合物1.5 μ lをPRP270 μ lに加え37℃で1分間インキュベーションした後、コラーゲン又はADPを加え凝集を若起した。血小板凝集はNKKヘマトレーサーで測定し、被検化合物の50%抑制濃度(IC₅₀, μ M)は濃度抑制率曲線から求めた。なお、対照薬としてアスピリンを用いた。代表例の結果を第3表に示す。

第3表

被検化合物 No	コラーゲン IC ₅₀ , μ M	ADP IC ₅₀ , μ M
4	15.4	6.0
8	32.4	48.3
11	96.5	70.7
14	118	81
16	6.7	2.0

第4表

被検化合物 No	LD ₅₀ (mg/kg)
4	>1000
8	>1000
11	>1000
14	>1000
16	>1000
17	>1000
20	>1000
22	>1000
23	>1000
25	>1000
26	>1000
27	>1000
28	>1000
33	>1000
36	>1000
38	>1000
アスピリン	>1000

17	24.0	27.7
20	0.44	0.05
22	4.9	0.16
23	1.5	0.12
25	5.1	3.0
26	14.6	17.6
27	2.4	2.3
28	4.3	3.9
34	21.2	17.7
37	15.1	6.7
38	5.7	—
アスピリン	448	> 1000

〔2〕急性毒性実験

被検薬を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁し、体重20~25gのDDY系雄性マウス(1群10匹)に経口投与して、投与後7日間の累積死亡数から50%致死量(LD₅₀)を算出した。代表例の結果を第4表に示す。対照薬として用いたアスピリンの結果についても併記する。

〔発明の効果〕

本発明化合物〔I〕はマウスを用いた急性毒性実験において極めて毒性が低く、またその薬理作用は、*in vitro*において優れた血小板凝集抑制作用を示し、抗血栓薬として、例えば脳血栓症、脳塞栓症、末梢動・静脈閉塞症等の予防及び治療に優れた効果を発揮する。

特許出願人 森下製薬株式会社

第 1 頁の続き

⑤ Int. Cl. 4

C 07 D 403/12
413/12
417/12
// A 61 K 31/50

識別記号

2 3 5
2 3 7
2 3 7
A C B

庁内整理番号

6761-4C
6761-4C
6761-4C